

# VU Research Portal

## Meal-induced metabolic changes

Alssema, M.J.

2007

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Alssema, M. J. (2007). *Meal-induced metabolic changes*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# SAMENVATTING

## Metabole veranderingen na de maaltijd

Wereldwijd komt type 2 diabetes steeds meer voor, tegenwoordig lijden bijna 250 miljoen mensen aan deze ziekte. Hart- en vaatziekten zijn als meest voorkomende complicatie bij type 2 diabetes verantwoordelijk voor de verhoogde ziekte- en sterftecijfers bij deze patiënten. In dit proefschrift staan de metabole omstandigheden na de maaltijd centraal. Deze omstandigheden spelen mogelijk een rol in het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met type 2 diabetes.

In de westerse wereld zijn we voor een groot deel van de dag in de postprandiale fase, dat is de periode na de maaltijd. Metabole risicofactoren voor hart- en vaatziekten worden meestal in nuchtere omstandigheden gemeten, maar dit geeft slechts een deel van de werkelijke metabole omstandigheden tijdens de dag weer. Verder voorspellen de nuchtere omstandigheden ook wat er in de postprandiale fase gebeurt. Verstoringen in het postprandiale metabolisme kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van hart- en vaatziekten.

Het doel van de studies in dit proefschrift is het onderzoeken van mogelijke associaties tussen het postprandiale metabolisme en hart- en vaatziekten. De bijdrage van nuchtere en postprandiale glucose, triglyceriden en (pro)insuline, en van nuchter cholesteryl ester transfer proteïne (CETP) aan risico het risico op hart- en vaatziekten is onderzocht in de Hoorn Studie en in de Hoorn prandial studie.

## Onderzoeksopzet

Postmenopauzale vrouwen met diabetes lopen een hoger risico op hart- en vaatziekten dan mannen met diabetes. Daarom hebben we deze vrouwen onderzocht. De vrouwen kregen op de ene dag twee opeenvolgende vetrijke maaltijden en op een andere dag twee opeenvolgende koolhydraatrijke maaltijden om postprandiale glucose, insuline, triglyceriden en CETP te bepalen (Hoofdstuk 2, 3, 4 en 9).

De Hoorn Studie is een cohort studie van 2484 deelnemers, van wie de eerste metingen in 1989 gedaan zijn. In 2000-2001 is een deel van dit cohort weer uitgenodigd voor vervolgmetingen. De gegevens van de Hoorn Studie zijn gebruikt voor de onderzoeken die in Hoofdstuk 5, 6, 7, en 8 staan beschreven.

## Resultaten en discussie

Mogelijke determinanten van nuchtere en postprandiale glucose en triglyceriden concentraties zijn beschreven in Hoofdstuk 2. Nuchtere en postprandiale glucosespiegels zijn in gezonde vrouwen niet aan elkaar gerelateerd, maar in vrouwen met diabetes wel. De belangrijkste factoren die geassocieerd zijn met postprandiale glucosespiegels in gezonde vrouwen zijn leeftijd en nuchtere triglyceriden waarden. De nuchtere triglyceride concentratie is de sterkste voorspeller van postprandiale triglyceride concentraties zowel in vrouwen met als zonder diabetes.

In Hoofdstuk 3 bestudeerden we de relatieve bijdrage van postprandiale glucose en triglyceriden waarden aan intima media dikte (IMT) van de halsslagader, als maat voor aderverkalking. Postprandiale glucosewaarden waren geassocieerd met IMT in gezonde vrouwen terwijl IMT niet geassocieerd was met nuchtere glucose of met glucosewaarden 2 uur na een suikerwatertest. Mogelijk zijn postprandiale glucosewaarden een betere weerspiegeling van glucosedagspiegels dan glucosewaarden na een suikerwatertest. Er zijn lange termijn studies nodig om te bevestigen dat postprandiale glucosewaarden een sterkere voorspeller voor hart- en vaatziekten zijn dan glucosewaarden na een suikerwatertest. In ieder geval suggereren deze resultaten dat postprandiale glucosewaarden, en/of de onderliggende mechanismen hiervan, verantwoordelijk zijn voor het ontwikkelen van aderverkalking.

We vonden geen relatie tussen postprandiale triglyceriden en IMT (Hoofdstuk 3). De samenstelling van de lipoproteïnen (deeltjes waarin de vetten in het bloed circuleren) is niet gemeten in de postprandiale fase en deze is mogelijk wel geassocieerd met aderverkalking. Een andere verklaring zou zijn dat de veranderingen in vetstofwisseling die optreden na de menopauze ervoor zorgen dat de triglyceriden waarden zoals we die gemeten hebben, niet de juiste afspiegeling zijn van de werkelijke blootstelling aan triglyceriden in de jaren ervoor. Hoe dan ook, ondanks het verhoogde risico op hart- en

vaatziekten veroorzaakt door diabetes in postmenopauzale vrouwen is er tot nu toe weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen postprandiale triglyceriden en hart- en vaatziekten bij vrouwen. Lange-termijn studies bij mannen en vrouwen zouden inzicht kunnen geven of postprandiale triglyceriden of juist de samenstelling van lipoproteïnen een risicofactor voor hart- en vaatziekten zijn.

In Hoofdstuk 4 hebben we een index voor vroege insulinesecretie (30 minuten) na twee verschillende maaltijden berekend. In vrouwen met diabetes was deze insulinesecretie hoger na de vetrijke maaltijd vergeleken met de koolhydraatrijke maaltijd. Een hogere insulinesecretie hing samen met lagere glucosespiegels na de maaltijd. Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat het veranderen van de samenstelling van de maaltijd betere glucosespiegels kan geven. Dit zou een aantrekkelijk alternatief zijn voor het gebruik van bloedglucose verlagende medicijnen. De lange-termijn effecten en de effecten op de vetstofwisseling zouden echter ook nader bekeken moeten worden.

De relatie van nuchtere en post-load insuline en proinsuline spiegels met sterfte is beschreven in Hoofdstuk 5. Hogere proinsuline, en niet insulinespiegels bleken samen te hangen met een hoger risico op sterfte en speciaal op sterfte aan hart- en vaatziekten. Proinsuline zou als molecuul schadelijk kunnen zijn voor de bloedvaten. Dat de post-load insuline en de proinsulinespiegels niet samenhangen met sterfte zou kunnen komen doordat de post-load proinsuline concentraties per dag sterker kunnen variëren dan de nuchtere waarden.

In Hoofdstuk 6 en 7 hebben we genetische, metabole en voedingsfactoren die geassocieerd zijn met nuchtere CETP concentratie onderzocht. CETP is een eiwit dat zorgt voor uitwisseling van verschillende vetten tussen lipoproteïnen. Deze uitwisseling kan leiden tot het afvoeren van cholesterol uit het bloed (gunstig) maar ook tot kleinere lipoproteïnen (ongunstig). Variatie in het -629C/A polymorfisme dat een onderdeel is van het CETP gen hangt samen met CETP concentratie. Vrouwen hebben een hogere CETP concentratie dan mannen, cholesterol hangt samen met een hogere CETP concentratie en alcoholinname met een lagere CETP concentratie.

Tenslotte vonden we dat het eten van vetrijk dieet met veel vlees geassocieerd is met lagere CETP concentraties en met een hogere prevalentie van diabetes. Hoe een dergelijk dieet de CETP concentratie verlaagt is onbekend en ook de interpretatie ervan is lastig. Gezien de associatie met diabetes beschouwen we een vetrijk dieet met veel vlees in ieder geval niet als

een gezond voedingspatroon.

De associatie tussen CETP concentratie en het risico op hart- en vaatziekten is beschreven in Hoofdstuk 8. We vonden dat deze associatie verschilde tussen mannen en vrouwen en tussen mensen met en zonder diabetes. Alleen in vrouwen met diabetes was een hogere CETP concentratie geassocieerd met een hogere prevalentie van hart- en vaatziekten. De combinatie van hogere CETP concentraties bij vrouwen en de verhoging van cholesterol en triglyceriden (vetten) in het bloed na de menopauze, draagt mogelijk bij aan het verhoogde risico op hart- en vaatziekten in postmenopauzale vrouwen met diabetes. De toename in CETP en triglyceride-rijke deeltjes na de maaltijd (Hoofdstuk 9) geeft waarschijnlijk een ongunstige verdeling van vetten over de lipoproteïnen, vooral in de periode na de maaltijd.

## **Concluderend,**

Verstoringen in de glucose- en vetstofwisseling na de maaltijd dragen beide bij aan het risico op hart- en vaatziekten. Glucosewaarden na de maaltijd blijken zelfs in gezonde personen samen te hangen met het ontwikkelen van aderverkalking. In de vetstofwisseling zijn mogelijk andere lipoproteïnen dan triglyceride-rijke lipoproteïnen betrokken bij het ontstaan van hart- en vaatziekten. Het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij postmenopauzale vrouwen met diabetes zou voor een deel veroorzaakt kunnen worden door een ongunstig lipiden profiel, waarvan de samenstelling en de concentratie wordt beïnvloed door CETP.